

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-260026

⑤Int.Cl.⁴
A 61 K 47/00識別記号 庁内整理番号
6742-4C※

④3公開 昭和61年(1986)11月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬発明の名称 経皮吸収性を高めた皮膚外用剤

⑰特 願 昭60-100483

⑱出 願 昭60(1985)5月14日

⑲発明者 佐藤 元 昭 東京都大田区多摩川2丁目24番25号 昭和電工株式会社生化学研究所内
⑲発明者 酒井 康 行 東京都大田区多摩川2丁目24番25号 昭和電工株式会社生化学研究所内
⑲発明者 穴 倉 孝 東京都大田区多摩川2丁目24番25号 昭和電工株式会社生化学研究所内
⑲発明者 石 倉 豊 昭 東京都大田区多摩川2丁目24番25号 昭和電工株式会社生化学研究所内
⑳出 願 人 昭和電工株式会社 東京都港区芝大門1丁目13番9号
㉑代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収性を高めた皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

1. 陰イオン性水溶性薬物と、塩基性油溶性物質又はその塩とから成る、陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収性を高めた皮膚外用剤。

2. 塩基性油溶性物質又はその塩の陰イオン性水溶性薬物に対する配合比(重量比)が0.05~100である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

3. 塩基性油溶性物質又はその塩がアルカノールアミン又はその塩である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

4. 塩基性油溶性物質又はその塩が4級アンモニウム又はその塩である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

5. 塩基性油溶性物質又はその塩がアルキルジアミン又はその塩である特許請求の範囲第1項記載の皮膚外用剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収性を高めた皮膚外用剤に関し、更に詳しくは、基剤中に塩基性油溶性物質及び/又はその塩を含有せしめることにより、陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収性を高めた皮膚外用剤に関する。

従来の技術

従来、皮膚局所での疾患治療を目的とした皮膚外用剤については数多くの知見がある。また近年全身作用の発現を目的としたものの開発も盛んになっており、皮膚外用剤の有用性が高く評価されて来ている。しかし、これらの殆んどは本来経皮吸収され易い脂溶性かつ中性の薬物に関するものである。(例えば、Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (4) 671 (1983) 参照)。

一方、現在臨床において有用性を高く評価されている薬物の多くは水溶性薬物である。これらをプロドラッグ化等の化学修飾を施すことなく、経皮吸収により全身的に薬効を発現させることは、

薬効の持続化、副作用の低減、投与薬量及び投与回数の低減、治療の簡便化、服薬忌避の防止などを達成でき、その臨床治療での有益性は極めて高いものである（例えば、Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (4), 725 (1983) 参照）。

しかし、水溶性薬物を経皮吸収させようとする、皮膚の角質が強力なバリアーとなってその吸収を阻止すると言われており、（例えば、Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (4), 627 (1983) 参照）、水溶性薬物の経皮吸収に関しては、本発明者らの知る限りごく少数の知見しか得られていない。例えば、メタアクリル酸アルキルエステルを主成分とする粘着性高分子物質溶液に、水溶性薬物の水及び／又はアルコール溶液を溶解してフィルムを作成する方法（特開昭59-164715号公報参照）や水溶性抗アレルギー剤の塩酸イソチベンジルと水溶性塩基性物質あるいは非イオン性界面活性剤を含有する皮膚外用剤（特開昭59-51212号公報、特開昭59-98014号公報参照）、親水性薬物と有機酸又は有機酸の金属（Mg、Ca、Zn又はAl）塩を

含有するテープ（特開昭59-164714号公報参照）及びポリアクリル酸ナトリウムと水酸化アルミニウムと経皮吸収され得る薬物を含有する皮膚外用剤（特開昭59-25320号公報参照）等の報告がある。

しかしながら、これらは何れも、製剤中での主薬の安定性、溶解性、製剤からの主薬の放出性、あるいは製造の煩雑さの改善を目的としたものであり、問題となる角質を含めた経皮吸収促進効果あるいは薬効発現改良効果に関しては、何ら充分な説明がなされていない。

一方、経皮吸収の改善を目的としたものとしては、水性溶媒中でpH4～8を示す陰イオン性及び／又は両性界面活性剤を含む皮膚外用剤（特開昭51-32724号公報、特開昭52-83914号公報参照）の報告がある。しかし実際には、これらの公報には極めて難水溶性の薬物の経皮吸収促進についてしか説明が無く、水溶性薬物については何ら触れられていない。またジメチルスルホキシド（DMSO）がスコラミンに対する角質のバリアー機能

を減少し、経皮吸収性を高めるとの報告があるが（Drug Dev. Ind. Pharm., 9 (4), 627 (1983)）、これはDMSOが角質を部分的に破壊してスコラミンの角質透過性を高めることによるとされている。このような方法は皮膚刺激の点から、長期治療を必要とする疾患には適用することができない。

更に、in vitroで長鎖アミンがサリチル酸ナトリウムのミリスチン酸イソプロピル膜の透過性を促進するとの報告がある（J. Pharm. Pharmacol., 36 (Supp. Dec.), P 22 (1984)）。しかし、これは皮膚脂質への薬物移行の改善を示唆するものの、生体における経皮吸収促進効果を裏付けるものではない。

この様に、水溶性薬物については、その有用な薬効を発現するのに十分な量を経皮吸収させる技術が未だ確立されていないのが現状である。

発明が解決しようとする問題点

前述の如く、水溶性薬物は角質を透過しにくい、ため、経皮吸収により投与することが実用上従来困難であったという実情に鑑み、水溶性薬物を効

果的に経皮吸収せしめることができる皮膚外用剤組成物を開発することが本発明の目的である。

問題点を解決するための手段及びその作用

本発明者らは、水溶性薬物を効果的に経皮吸収させる方法について種々研究した結果、基剤中に塩基性油溶性物質及び／又はその塩を含有させることにより、陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収を効果的に促進できることを見出した。

本発明はかかる知見に基いて完成されたものであり、本発明に従えば、皮膚外用剤に陰イオン性水溶性薬物と、塩基性油溶性物質及び／又はその塩とを配合することによって陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収性を効果的に高めることができる。

本発明における吸収促進効果の作用機序は不明であるが、皮膚表面のpHにおいて主としてイオン型で存在すると考えられる薬物に対して、対イオンとなり得る様な物質を添加する事により、例えば、イオン対生成の様な相互作用を生じ、これによって薬物の脂溶性が増大して皮膚を透過し易くなるものと推定される。

本発明に従った経皮吸収促進の作用機序は上記の通り推定されるものの、その作用機序はなお推定の域であり、本発明をかかると作用機序に限定するものでないことはいうまでもない。

本発明において使用される塩基性親水性物質及び／又はその塩としては、分子中に1個以上の塩基性解離基を有し、かつ油溶性を有するものであり、かかる物質としては、例えば、アルカノールアミン及びその塩、4級アンモニウム及びその塩、アルキルジアミン及びその塩等を挙げることができる。

前記したアルカノールアミン及びその塩としては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン及びそれらの塩（例えば、塩酸塩、リン酸塩、ラウリル硫酸塩など）を挙げることができ、特にジエタノールアミン、トリエタノールアミン及びこれらの塩を好適に使用することができる。

また、前記した4級アンモニウム及びその塩としては、 $C_1 \sim C_{18}$ のアルキル基あるいはベンジ

ル基のうち1種以上を有する4級アンモニウム及びその塩（例えば、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 塩など）を挙げることができ、特に $C_1 \sim C_7$ のアルキル基を有するテトラアルキルアンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリトリメチルアンモニウム、塩化ジメチルベンジルアンモニウムを好適に使用する事ができる。

更に、前記したアルキルジアミンとしては $C_2 \sim C_4$ のアルキル基を有するものが挙げられ、特にエチレンジアミン、プロピレンジアミンを好適に使用する事ができる。

本発明に係る皮膚外用剤においてその経皮吸収性を高める対象となる陰イオン性水溶性薬物としては、室温で固体で、 pK_a が4.5以下で、かつその1gを25℃にて溶解するのに必要な水の量が10ml未満のものであり、例えば、バルプロ酸ナトリウム等の抗てんかん剤、ホバンテン酸カルシウム、クロラゼパ酸2カリウム等の精神神経用剤、クロモグリク酸ナトリウム等の抗アレルギー用剤、セ

ファロスジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、カルベニシリンナトリウム等の抗生物質等を挙げることができる。

本発明に従った皮膚外用剤中に配合される塩基性油溶性物質及び／又はその塩は、薬効成分である陰イオン性水溶性薬物の経皮吸収を促進する作用を有する物質であり、その陰イオン性水溶性薬物に対して1:0.05~100（重量比）、好ましくは1:0.1~80（重量比）で配合される。

この配合比が少な過ぎると所望の吸収促進効果が得られない。また、薬効成分が経皮吸収により全身的な作用を発現するためには、ある程度の薬物量が必要であり、従って配合比が多過ぎると剤形調製が困難となったり、使用感が悪くなったりするので好ましくない。

本発明に従った皮膚外用剤に使用される基剤は、一般的な軟膏、エアゾール、ローション、パップ剤、テープ剤などの皮膚外用剤の製造に使用されるとそれ自体薬効を示さない物質であり、例えば、植物油、豚脂、ワセリンなどの油性基剤、親水ワ

セリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリンなどの吸水性基剤、親水軟膏などの親水性基剤、マクロゴール軟膏などの水溶性基剤、澱粉、プルラン、ゼラチン、水溶性セルロース誘導体などの天然水溶性高分子、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコールなどの合成水溶性高分子などをあげることができる。

テープ剤、パップ剤などの剤形の外用剤の場合には、前記した基剤の中で天然水溶性高分子及び／又は合成水溶性高分子を好適に用いることができる。本発明において使用することができる天然水溶性高分子としては、アラビアゴム、トラガカントゴム、グアールゴム、カラヤゴム、クインスードデンプン等の植物系水溶性高分子、アルギン酸、カラギーナン等の海藻系水溶性高分子、ゼラチン等の動物系水溶性高分子、デキストラン等の微生物系水溶性高分子、メチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース及びその塩（CMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 等の繊維系水溶性高分子などをあげることができ、好ましくは繊維系水溶性高分子であり、特に好ましくはヒドロキシプロピルセルロースである。

一方、本発明に係る皮膚外用剤の基剤として好適に使用することができる合成水溶性高分子としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド及びこれら架橋物などの任意の合成水溶性高分子を使用することができ、特にアクリル酸又はビニルアルコールを主たる構成モノマーとした化粧品原料基準に適合したもの、例えば、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩又はポリビニルアルコール及びこれらの架橋物を好適に使用することができる。

本発明に従った皮膚外用剤には、更に必要に応じてアラビアゴム、レシチン、グリセリン、プロピレングリコールなどの乳化剤、懸濁剤、保湿剤その他の慣用の添加剤を配合することができる。

本発明に従った皮膚外用剤は皮膚と或る程度の時間接触する任意の剤形として適用することがで

き、例えば軟膏、エアゾール、ローション、パップ剤、テープ剤などの形状とすることができる。

本発明に従った皮膚外用剤は従来公知の様々な方法によって目的とする剤形とすることができる。例えば、テープ剤の場合には、塩基性油溶性物質及びその塩と陰イオン性水溶性薬物の溶液に前記基剤、好ましくは水溶性セルロース誘導体及びあるいは、合成水溶性高分子を懸濁せしめてゾルを形成し、以後公知の製法に準じて所望のテープ剤を製造することができる。またエアゾール剤では乳化した基剤に塩基性油溶性物質及びその塩と陰イオン性水溶性薬物を加え、以後公知の製法に準じて調製することができる。更に軟膏、ローション、パップ剤では塩基性油溶性物質及びその塩と陰イオン性水溶性薬物を混合し、これを少量の基剤と研和したのち残りの基剤で練合し、以後公知の製法に準じて調製することができる。

実施例

以下、実施例に従って本発明を更に説明するが本発明の技術的範囲を以下の実施例に限定するも

のでないことはいうまでもない。

例 1 (実施例)

クロモグリク酸ナトリウム 0.5 g 及びトリエタノールアミン 0.1 g を 30V/V エタノール精製水 50 ml に室温で溶解し、これにポリビニルアルコール 0.6 g とグリセリン 0.6 g を攪拌下室温で徐々に添加して溶解せしめてゾルを形成した。

このゾルをガラス製プレート (寸法: 20cm × 20cm 角) 上に展延したのち、温度 50℃ で乾燥してフィルムを作成し、このフィルムを片面に粘着剤を塗布した多孔性の不織布から成る粘着テープに転写してテープ状の皮膚外用剤を製造した。

例 2 (実施例)

例 1 においてトリエタノールアミンに代えてラウリル硫酸トリエタノールアミン 0.1 g を用いた以外は、例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例 3 (実施例)

例 1 においてトリエタノールアミンに代えてテトラブチルアンモニウムブロマイド 0.1 g を用い

た以外は、例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例 4 (実施例)

例 1 においてトリエタノールアミンに代えて、テトラヘプチルアンモニウムブロマイド 0.1 g を用いた以外は、例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例 5 (実施例)

例 1 においてトリエタノールアミンに代えて塩化ステアリルトリメチルアンモニウム 0.1 g を用いた以外は、例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例 6 (実施例)

例 1 においてトリエタノールアミンに代えてエチレンジアミン 0.1 g 用いた以外は、例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例 7 (比較例)

例 1 においてトリエタノールアミンを使用しなかった以外は、実施例 1 と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例8 (評価例)

例1～例7で製造した皮膚外用剤のサンプル(7cm×7cm角)を動物として日本白色系雄性家兔(体重約3kg)を用い、前日に腹部を除毛し、試験当日に除毛部に貼り付けた。

貼付後経時的に耳静脈より採血し、常法によって得た血漿を高速液体クロマトグラフィーで分析して血漿中の化合物の濃度を測定した。

結果は第1図～第3図に示した通りであった。第1図～第3図の結果から明らかな様に、本発明による塩基性油溶性物質及びその塩を含有する場合(例1～例6)には、含有しない場合(例7)と比較して、極めて高い血中濃度を示し、基剤中に塩基性油溶性物質及びその塩を含有させる事により、陰イオン性水溶性薬物であるクロモグリク酸ナトリウムが速やかに体内に吸収され、高い血中濃度を持続的に与えることが確認された。

例9 (実施例)

クロモグリク酸ナトリウム5g及びトリエタノールアミン1gを乳鉢に秤り取って混合した。こ

れに少量の水溶性軟膏基剤を加えてよく練り合わせたのち、更に水溶性軟膏基剤を加えて十分に練り合わせて全量を50gとし、軟膏状の皮膚外用剤を製造した。

例10 (実施例)

親水軟膏5gを70℃に加温溶解し、これに70℃に加温した精製水を徐々に加えて100mlとし、冷却しながら十分に混和した。室温まで冷却したのち、クロモグリク酸ナトリウム10g及びトリエタノールアミン5gを加えて振とうし、ローション状の皮膚外用剤を製造した。

例11 (実施例)

60℃の温水30mlに2gのゼラチンを加えて溶解した溶液にカオリン(無菌)2gを加えて練合した。これにクロモグリク酸ナトリウム30g、トリエタノールアミン5g及びハッカ油0.5gを加えて練合した。

次にあらかじめ濃グリセリン20gにポリアクリル酸6gとヒドロキシプロピルセルロース4.5gとを分散させた混合液を加え練合したのち、不織布

(寸法: 9cm×9cm角)上に展延してパップ状の皮膚外用剤を製造した。

例12 (実施例)

例1においてクロモグリク酸ナトリウムに代えてバルプロ酸ナトリウム1.0gを用いた以外は、例1と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例13 (実施例)

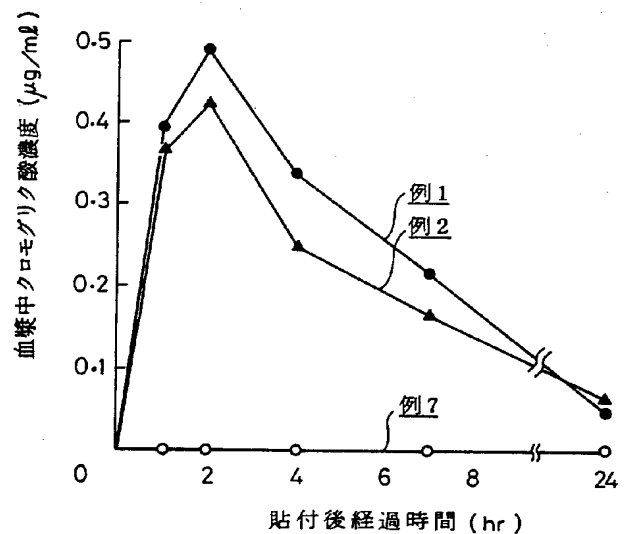
例1においてクロモグリク酸ナトリウムに代えてホバンテン酸カルシウム1.0gを用いた以外は、例1と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

例14 (実施例)

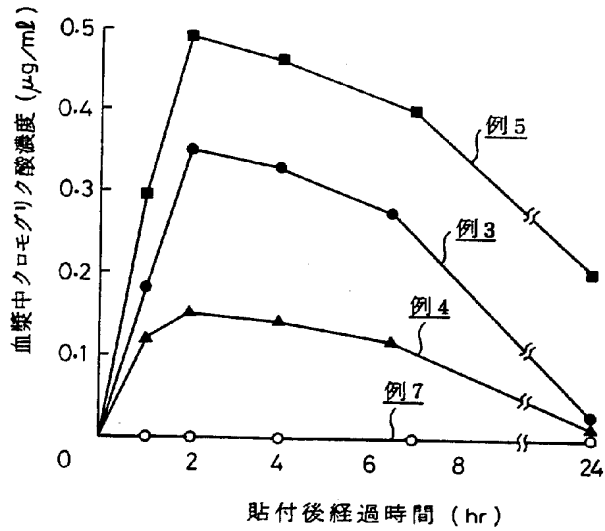
例1においてクロモグリク酸ナトリウムに代えてセフチゾキシムナトリウム1.0gを用いた以外は、例1と同様にしてテープ状の皮膚外用剤を得た。

4. 図面の簡単な説明

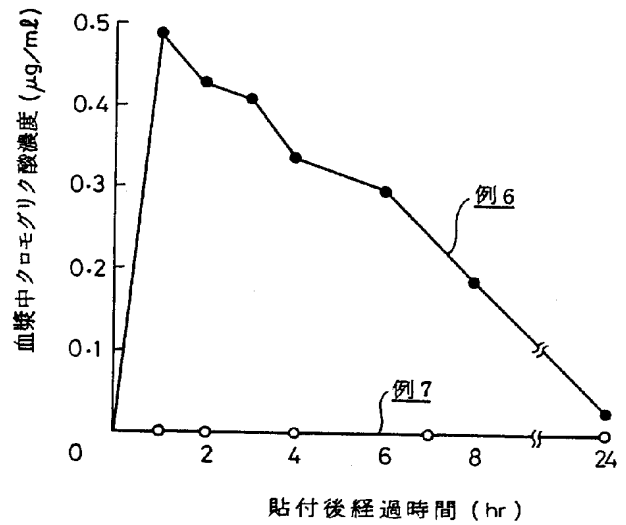
第1図～第3図は、それぞれ例1～例6(実施例)で製造した皮膚外用剤の経皮吸収効果を例7(比較例)の皮膚外用剤の経皮吸収効果と対比して示したグラフ図である。



第1図



第 2 図



第 3 図

第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 9/06
9/10
9/70

6742-4C

⑦ 発 明 者 杉 森

寛 子

東京都大田区多摩川 2 丁目 24 番 25 号 昭和電工株式会社生
化学研究所内

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **61-260026**

(43)Date of publication of application : **18.11.1986**

(51)Int.Cl.

A61K 47/00
// A61K 9/06
A61K 9/10
A61K 9/70

(21)Application number : **60-100483**

(71)Applicant : **SHOWA DENKO KK**

(22)Date of filing : **14.05.1985**

(72)Inventor : **SATO MOTOAKI**
SAKAI YASUYUKI
SHISHIKURA TAKASHI
ISHIKURA TOYOAKI
SUGIMORI HIROKO

(54) **EXTERNAL DERMATIC AGENT HAVING IMPROVED TRANSCUTANEOUS ABSORBABILITY**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the titled external agent containing an anionic water-soluble drug, by using an anionic water-soluble drug and a basic oil-soluble substance or its salt as active components.

CONSTITUTION: A dermatic external agent having improved transcutaneous absorbability of an anionic water-soluble drug can be produced by compounding (A) an anionic water-soluble drug (which is solid at normal temperature and has a pKa of ≤ 4.5 : e.g. an antiepileptic agent such as valproate sodium) and (B) a basic oil-soluble substance or its salt (having one or more dissociable basic groups in the molecule and soluble in oil: e.g. alkanolamine, its salt, quaternary ammonium, its salt, alkyldiamine, its salt, etc.) at a weight ratio of 1:0.05W100, preferably 1:0.1W80. The external agent can be applied in an arbitrary form contacting with skin for a moderate period (e.g. ointment, aerosol, lotion, poultice, tape, etc.).